

(C) WPI/Derwent

AN - 1992-190105 [25]

AP - JP19900246307 19900918; [Previous Publ. JP4128237] ; JP19900246307
19900918

CPY - NISS

DC - B04 P34

FS - CPI;GMPI

IC - A01N65/00 ; A61K35/78 ; A61L2/16 ; A61P31/12

MC - B04-A07F2 B12-A06 B12-L09

M1 - [01] M423 M781 M903 P210 V400 V406

PA - (NISS) NISSHIN FLOUR MILLING CO

PN - JP3007665B2 B2 20000207 DW200012 A61K35/78 005pp
- JP4128237 A 19920428 DW199223 A61K35/78 006pp

PR - JP19900246307 19900918

XA - C1992-087178

XIC - A01N-065/00 ; A61K-035/78 ; A61L-002/16 ; A61P-031/12

AB - J04128237 A preventive and therapeutic drug for coronavirus infection in animals contains, as (an) active component(s), at least one of the following crude drugs: 'choji' (Caryophylli Flos), 'keigai' (Schizonepetae Spica), 'gaiyou' (Artemisiae Folium), 'soyou' (Pertillae Herba), 'daiou' (Rhei Thizoma), 'kanzou' (Glycyrrhizae Radix), 'botanpi' (Moutan Cortex), 'shakuyaku' (Paeoniae Radix), 'Juyaku' (Houtuyniae Herba), 'intinkou' (Artemisiae Capillaris Spica), 'kinginka' (Lonicerae Flos), 'keihi' (Cinnamoni Cortex), 'tochu' (Eucommiae cortex), 'biwayou' (Eriobotryae Folium), 'tikujo' (Phyllodtachysis Caulis in Taeniam), 'maou' (Ephedrae Herba), 'taisou' (Zizyphi Fructus), 'goshu' (Evodiae Fructus), 'ninjing' (Ginseng Radix), 'uyaku' (Uyaku Radix) and 'ubai' (Prunus Fructus).

- USE/ADVANTAGE - The preventive and therapeutic rug composed of crude drug(s) can effectively prevent or treat coronavirus infection in animals without the risk of emergence of virulent virus or the problem of residual vaccine after vaccination.

IW - PREVENT THERAPEUTIC DRUG CORONAVIRUS INFECT COMPRISE FOLIUM NO RISK
EMERGENCE VIRULENT

IKW - PREVENT THERAPEUTIC DRUG CORONAVIRUS INFECT COMPRISE FOLIUM NO RISK
EMERGENCE VIRULENT

NC - 001

OPD - 1990-09-18

ORD - 1992-04-28

PAW - (NISS) NISSHIN FLOUR MILLING CO

TI - Preventive and therapeutic drug for coronavirus infection - comprises e.g. Caryophylli Flos, Schizonepeta, Spica, Artemisiae Folium and Pertillae Herba, with no risk of emergence of virulence

PREVENTIVE AND THERAPEUTIC AGENT FOR ANIMAL CORONA VIRUS INFECTIOUS DISEASE

Publication number: JP4128237

Publication date: 1992-04-28

Inventor: KOGA KIYOSHI; YAHARA YOSHIHIRO

Applicant: NISSHIN FLOUR MILLING CO

Classification:

- international: A61K36/18; A01N65/00; A61K36/25; A61K36/28; A61K36/48; A61K36/53; A61K36/70; A61K36/71; A61K36/73; A61K36/75; A61K36/89; A61L2/16; A61P31/12; A61K36/18; A01N65/00; A61K36/185; A61K36/88; A61L2/16; A61P31/00; (IPC1-7): A61K35/78

- european:

Application number: JP19900246307 19900918

Priority number(s): JP19900246307 19900918

Report a data error here

Abstract of JP4128237

PURPOSE: To obtain the title preventive and therapeutic agent containing a specific galenical drug as active ingredient, without requiring labor, free from problem such as the induction of a virulent virus or the remain of a vaccine in animal when the vaccine is administered. **CONSTITUTION:** The preventive and therapeutic agent containing a galenical drug (especially preferably Caryophylli Flos, Perillae Herba or Rhei Rhizoma) selected from a group consisting of Caryophylli Flos, Schizonepetae Spica, moxa leaf, Perillae Herba, Rhei Rhizoma, Moutan Cortex, Paeoniae Radix, Houttuyniae Herba, Artemisia capillaris Thus b, Lonicerae Flos, Cinnamoni Cortex, Evodiae Fructus, Ginseng Radix, dindera strychnifolia (Sieb at Zucc.) F.Vill and Prunus mume Sieb at Zucc (Japanese apricot) as active ingredients. When said preventive and therapeutic agent is used to an animal, the form is raw galenical drug, cut material thereof, crush-powdered material or powdered grains or an extract of galenical drug active ingredients or the diluent or the concentrated liquid. The dose expressed in terms of dried galenical drug is 0.001-10g/kg of body weight in the case of oral administration and 0.001mg-1g/ kg in the case of parenteral administration, and the administration is preferably carried out over several days to several ten days.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平4-128237

⑤ Int. Cl. ⁵

A 61 K 35/78

識別記号

A F E Q
T
E
J
F
H
U
K
M
C

庁内整理番号

7180-4C
7180-4C
7180-4C
7180-4C
7180-4C
7180-4C
7180-4C
7180-4C
7180-4C
7180-4C

④ 公開 平成4年(1992)4月28日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全6頁)

⑭ 発明の名称 動物のコロナウイルス感染症の予防および治療剤

⑮ 特 願 平2-246307

⑯ 出 願 平2(1990)9月18日

⑰ 発 明 者 古 閑 淑 栃木県那須郡西那須野町東三島5丁目92番地12

⑰ 発 明 者 矢 原 芳 博 埼玉県入間郡大井町緑ヶ丘2丁目23番16号

⑱ 出 願 人 日清製粉株式会社 東京都中央区日本橋小網町19番12号

⑲ 代 理 人 弁理士 高木 千嘉 外2名

明 細 書

1. 発明の名称 動物のコロナウイルス感染症の
予防および治療剤

2. 特許請求の範囲

丁字、荊芥、艾葉、蘇葉、大黃、甘草、牡丹
皮、芍薬、十薬、茵陳蒿、金銀花、桂皮、杜仲、
枇杷葉、竹茹、麻黄、大棗、貝葉莢、人参、烏
薬および烏梅からなる群から選ばれる生薬の1
種または2種以上を活性成分として含有するこ
とを特徴とする動物のコロナウイルス感染症の
予防および治療剤。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、動物のコロナウイルス感染症の予
防および治療剤に関する。詳細には特定の生薬
を活性成分として含有する動物のコロナウイル
ス感染症の予防および治療剤である。

(従来技術)

動物のコロナウイルス感染症はコロナウイル

スの感染によって起こる疾病で、具体的には、
豚伝染性胃腸炎(TGE)、牛のコロナウイルス感
染症、馬のコロナウイルス感染症、犬のコロナ
ウイルス感染症などがある。いずれも、激しい
下痢を主徴とし、伝染力が強く、家畜の場合に
は著しい生産性の低下を招く重大な疾病であ
る。

かかるコロナウイルス感染症の予防および治
療法としては、従来、コロナウイルス感染症に
罹患した動物およびそれに接触した動物を速や
かに隔離すると共に家畜の場合、飼育者、畜舎、
器物、飼料等による伝染を防止するために消毒
等の必要な処置を行う等の方法、およびTGEの
場合にはワクチンの接種が主として採用されて
きたが、手間のかかるにも拘らず充分満足し得
る結果が得られなかった。

(発明が解決しようとする課題)

従ってかかるコロナウィルス感染症に対して予防および治療効果が高く且つ手間等がかからない予防および治療剤についての説明が求められていたのである。

〔課題を解決するための手段〕

本発明者等は上記の課題の解決のために鋭意研究の結果、多数ある生薬のうちの特定のものが、かかるコロナウィルス感染症の予防および治療に極めて有効であることを見出して本発明を完成した。

すなわち、本発明は、丁字、荊芥、艾葉、蘇葉、大黃、甘草、牡丹皮、芍薬、十薬、茵陳蒿、金銀花、桂皮、杜仲、枇杷葉、竹茹、麻黄、大棗、呉茱萸、人参、烏薬および烏梅からなる群から選ばれる生薬の1種または2種以上を活性成分として含有することと特徴とする動物のコロナウィルス感染症の予防および治療剤に関する。

モノン等を含有し、ヒトの鎮痛役、抗炎症薬等として使用されている。

艾葉（ガイヨウ）（*Artemisiae Folium*）:

艾（ヨモギ）またはやま艾の葉であり、成分としてユーカリプトール、セスキテルペン等を含有し、ヒトの止血、強壮、補血薬等として使用されている。

蘇葉（ソヨウ）（*Perillae Herba*）:

紫蘇の葉であり、成分としてアントシアニン色素、リモネン等を含有し、ヒトの鎮静剤、鎮咳剤等として、また抗菌剤として使用されている。

大黃（ダイオウ）（*Rhei Rhizoma*）:

大黃および近縁植物の根茎の外層を剥ぎそのまま又は縦割したものであり、成分としてオキシアントラキノン誘導体であるクリソファン酸、エモジン、イモジンモノエチルエーテル等を含有し、ヒトの健胃苦味薬、緩下薬、消炎薬等と

丁字、荊芥、艾葉、蘇葉、大黃、甘草、牡丹皮、芍薬、十薬、茵陳蒿、金銀花、桂皮、杜仲、枇杷葉、竹茹、麻黄、呉茱萸、人参、烏薬および烏梅は、いずれも人間用の生薬として従来から知られているものであるが、かかる生薬が動物のコロナウィルス感染症の予防および治療に有効であることはこれまで何ら知られておらず、したがって本発明はかかる生薬の既知の効能からは全く予想外の発見に基づくものである。

以下に、本発明で使用する上記の生薬について簡単に説明する。

丁字（チョウジ）（*Caryophylli Flos*）:

丁字の開花直前のつぼみであり、成分としてオイゲノール、アセチルオイゲノール等を含有し、ヒトの健胃薬、駆虫薬、香辛料、化粧品等として使用されている。

荊芥（ケイガイ）（*Schizonepetae Spica*）:

荊芥の花穂であり、成分としてメントン、リ

して使用されている。

甘草（カンゾウ）（*Glycyrrhizae Radix*）:

甘草の根であり、成分としてグリシルリチン等を含有し、ヒトの矯味剤、鎮咳去痰薬等として使用されている。

牡丹皮（ボタンビ）（*Moutan Cortex*）:

牡丹の根皮であり、成分としてペオノール、安息香酸等を含有し、ヒトの鎮痛薬、鎮痙薬等として使用されている。

芍薬（シャクヤク）（*Paeoniae Radix*）:

芍薬の根であり、成分として安息香酸等を含有し、ヒトの鎮痛薬等として使用されている。

十薬（ジュウヤク）（*Houttuyniae Herba*）:

ドクダミの全草であり、成分としてクエルシトリン、メチルノニルケトン、カブリン酸等を含有し、ヒトの創傷、尿道炎に対する抗炎症薬等として使用されている。

茵陳蒿（インテンコウ）（*Artemisiae Capillaris*

Spica) :

茵陳蒿はカワラヨモギの花穂であり、成分としてカピラリン、カピラリシン等を含有し、ヒトの消炎、解熱、利尿薬として使用されている。

金銀花(キンギンカ)(Lonicerae Flos):

スイカズラのつぼみであり、成分としてルテオリン等を含有し、ヒトの浄血、解毒薬として使用されている。

桂皮(ケイヒ)(Cinnamoni Cortex):

桂樹の樹皮であり、成分としてケイヒアルデヒド、酢酸シンナミル等を含有し、ヒトの解熱、鎮痛、健胃、整腸薬等として使用されている。

杜仲(トチュウ)(Eucommiae Cortex):

杜仲ゴムの樹皮であり、成分としてグックベルカ等を含有し、ヒトの強壮薬として使用されている。

枇杷葉(ビワヨウ)(Eriobotryae Folium):

アミン等を含有し、ヒトの健胃薬等に使用されている。

人參(ニンジン)(Ginseng Radix):

オタネニンジンの根であり、成分としてジンセノサイド等を含有し、ヒトの強壮薬等として使用されている。

烏薬(ウヤク)

ウヤクの根であり成分としてリンデラン等を含有しヒトの健胃、鎮痛薬等として使用されている。

烏梅(ウバイ)

ウメの果実を燻製したものであり、成分としてコハク酸、クエン酸などを含有し、ヒトの清涼性収れん薬、止瀉、蛔虫駆除薬、解熱薬等として使用されている。

本発明の予防および治療剤は、豚、牛、馬、山羊、めん羊、犬、猫、ネズミ、等の動物のコロナウィルス感染症の予防および治療剤に使用

枇杷の葉であり、成分としてウルソーン、アミグダリン等を含有し、ヒトの健胃薬として使用されている。

竹茹(チクジョ)(Phyllostachysis Caulis in Taeniam):

ハチクの稈の内層であり、成分としてアルンドイン等を含有し、ヒトの呼吸器疾患時等に使用されている。

麻黄(マオウ)(Ephedrae Herba):

麻黄の地上茎であり、成分としてエフェドリン等を含有し、ヒトの鎮咳、発汗、利尿薬として使用されている。

大棗(タイソウ)(Zizyphi Fructus):

ナツメの果実であり、成分としてオレアノリック酸等を含有し、ヒトの強壮、利尿薬等として使用されている。

吳茱萸(ゴシュユ)(Evodiae Fructus):

ゴシュユの果実であり、成分としてエボダイ

することができ、特に豚、牛、馬、めん羊、犬、猫等に対して使用した場合には、畜産上、特に養豚産業上、ペット産業上大きな効果をもたらす。

本発明の生薬をコロナウィルス感染症の予防に使用した場合には、かかる生薬を投与した動物へのコロナウィルスの感染が防止でき、またたとえ感染しても症状の軽い場合が多い。また、本発明の生薬をコロナウィルスに感染した動物の治療に使用した場合には、生存率が向上する。

上記した本発明の生薬のうちでも丁字、蘇葉および大黃がコロナウィルス感染症の予防および治療剤として効果が高い。

本発明の上記生薬を動物に投与するにあたっては、生薬原体のまま、該生薬原体の切断物、粗粉碎物または粉粒体の形態で、生薬の活性成分を水やその他の溶媒で抽出した抽出液の形態

で、或は該抽出液を希釈または濃縮した形態で使用できる。該濃縮形態としては、活性成分含有抽出液に対して更に濃縮、乾燥、抽出、沈殿等の濃縮または分離手段を施すことによって活性成分を濃縮状態(エキス)で含有する液状、半固形状、固形状物(塊状、粉粒状、顆粒状、錠剤などの成型製剤等)にしたものがあり、そのいずれもが使用できる。

そして、上記生薬中の活性成分を水やその他の溶媒で抽出するに際しては、水、その他の溶媒または両者の混合液中に生薬の原体、その粗粉砕物や粉末を入れ、浸漬、煎じ等により活性成分を液体中に抽出して行うのがよい。その際の液温および抽出処理時間は、生薬の種類、抽出用液体の種類や量、成分の抽出し易さ、熱安定性、揮発性の有無等の各種の要件に当然依存するが、一般には、乾燥した生薬原体1gに対して抽出用液体約1~1000mlを使用し、約4~

えてその別の溶媒中に活性成分を移行させて濃縮し必要に応じて該別の溶媒を除去する方法等が採用できる。

生薬に含有されている活性成分の種類、活性成分の抽出に使用した抽出溶媒の種類等に応じて、濃縮用の該別の溶媒の種類を選択する必要があるが、通常、低級脂肪族エーテル、低級ハロゲンアルカン類(クロロホルム、ジクロロエタン、ジブロモエタン等)、芳香族炭化水素(ベンゼン、トルエン、キシレン等)、その他の石油系溶媒(石油エーテル、石油ベンゼン、リグロイン等)が使用できる。

活性成分の抽出用および濃縮用に使用する溶媒が、動物医薬上その含有が禁止されているものである場合には、本発明の予防および治療剤に最終的に該溶媒が含まれないように充分精製することが必要である。

本発明の予防および治療剤を動物に投与する

100℃の温度で、約30分~10日行うのがよい。抽出処理は、静置下、攪拌下、震盪下のいずれの状態で行ってもよい。

活性成分の抽出に使用できる水以外の他の溶媒の例としては、メタノール、エタノール、ブタノール、アセトン、酢酸エチル、エーテル、塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン、四塩化炭素、石油エーテル等を挙げることができる。

そのうちでも抽出用液体としては水、メタノール、エタノールまたはそれらの混合物が好ましく、特に水が好ましい。

また、上記のようにして調製された活性成分含有抽出液から活性成分を更にエキスとして濃縮回収する方法としては、抽出液の溶媒を加熱下または非加熱下に部分的にまたは完全に除去する方法、活性成分を沈殿剤等により沈殿分離する方法、活性成分含有抽出液に別の溶媒を加

にあたっては、経口投与および非経口投与のいずれもが採用できる。経口投与の場合は、上記生薬の原体、該原体の粗粉砕物や粉末、活性成分含有抽出液、その濃縮エキス等をそのまま直接動物に給与するかまたは飼料や飲料水と一緒にして給与することにより行う。また、非経口投与の場合は、注射や塗布等による筋肉内投与、腹腔内投与、皮下投与、経鼻投与、静脈内投与等のいずれもが採用できる。非経口投与の場合には活性成分を含有する抽出液またはその濃縮液の形で使用するのが便利である。

投与量は、生薬の種類、生薬の投与時の形態(例えば生薬原体のままか、あるいは活性成分の抽出物か等)、動物の種類や月令、投与形態(経口投与かまたは非経口投与か)、発病している場合はその症状等により異なるが、経口投与の場合は、乾燥した生薬原体またはその粉砕物や粉末に換算して、通常、0.001~10g/体重

kg/日の範囲で数日～数十日に亘って投与するのが、また非経口投与の場合は、乾燥した生薬原体またはその粉碎物や粉末に換算して、通常、0.01mg～1g/体重kg/日の範囲で数日～数十日に亘って投与するのが好ましい。

更に、本発明の予防および治療剤は、動物に投与するだけではなく消毒薬としても使用でき、その場合には該生薬の抽出液を希釈して畜舎、器物およびその他必要な箇所に散布するとよい。その際の希釈液としては、生薬原体に換算して、0.00001～1% w/vの濃度のものを用いるのがよい。

以下に本発明を例を挙げて具体的に説明するが、本発明はそれらの例により限定されない。

実施例 1

ダルベッコ変法MEM培地0.05mlに豚伝染性胃腸炎(TGE)ウィルス含有液0.05ml(2×10³PFU/ml液)(PFU:ブラック形成単位)を加え、この

のブラック数が上記対照例1の50%以下を示す最大希釈倍率の希釈液を求めた(実施例1)。

丁字末の代わりに荊芥、艾葉、蘇葉、大黃、甘草、牡丹皮、芍薬、十薬、茵陳蒿、金銀花、桂皮、杜仲および枇杷葉については5% w/v、更に竹茹、麻黄と烏薬、烏梅についてはいずれも各々2.5% w/vずつ合計5% w/v、また大棗、呉茱萸、人參については各々1.7% w/vずつ合計5.1% w/vとなるよう粉末を使用して上記実施例1と同様にしてTGEウィルスのブラック数が上記対照例1の50%以下を示す最大希釈倍率の希釈液を求めた。

上記の結果を下記の第1表に示す。

液をマイクロプレートに予め培養した豚腎細胞に接種し、37℃の温度で1時間感作させ、その後この混合液をとりのぞき1.5% CMC加ダルベッコ変法MEM培地を1ml加え37℃で5日間培養した。そのときのTGEウィルスのブラック数を数えた(対照例1)。

別に乾燥した丁字末を5% w/vとなるように蒸留水に入れ、100℃の温度で30分間ゆっくり加熱して抽出液を調製した。この抽出液を0.45μmのフィルターで濾過滅菌し、10倍階段希釈液をそれぞれ調製した。この10倍階段希釈液の各々0.05mlに上記対照例1で使用したのと同じTGEウィルス含有液を各々0.05mlを加え、37℃で1時間感作させ、この液をマイクロプレートに予め培養した豚腎細胞に接種し、37℃で1時間感作させた。さらにこの混合液をとりのぞき1.5% CMC加ダルベッコ変法MEM液を1ml加え37℃で5日間培養した。そのときのTGEウィルス

〔第 1 表〕

生薬	ブラック数が50%以下になる最大希釈倍率	生薬	ブラック数が50%以下になる最大希釈倍率
丁 字	10 ²	金銀花	10 ¹
荊 芥	10 ¹	桂 皮	10 ¹
艾 葉	10 ¹	杜 仲	10 ¹
蘇 葉	10 ²	枇杷葉	10 ¹
大 黄	10 ²	蓮 翹	10 ¹
甘 草	10 ¹	竹茹・麻黄	10 ¹
牡丹皮	10 ¹	大棗・呉茱萸・人參	10 ¹
芍 薬	10 ¹	烏薬・烏梅	10 ¹
十 薬	10 ¹		
茵陳蒿	10 ¹		

上記第1表の結果から、丁字、荊芥、艾葉、蘇葉、大黃、甘草、牡丹皮、芍薬、十薬、茵陳蒿、金銀花、桂皮、杜仲、枇杷葉、竹茹、麻黄、大棗、呉茱萸、人參、烏薬および烏梅のいずれの場合も、それらの抽出液を10倍に希釈した場合

合ですらも、該生薬を含有しない対照例1に比べて、TGEウィルスの増殖を50%以下に抑制し得ることがわかる。更に、この第1表の結果から、丁字、蘇葉、大黃が一番効果があることがわかる。

実施例 2

実施例1で調製した丁字の抽出液を水で100倍に希釈して牛舎に散布した。この結果、付近の牛舎では牛のコロナウィルス感染症による下痢が発生していたにも拘らず、希釈した丁字抽出液を散布したこの牛舎からは牛のコロナウィルス感染症の発生が見られなかった。

実施例 3

蘇葉の粉末0.5重量%と丁字の粉末0.2重量%とを含有する飼料を種豚(8ヶ月令)に妊娠期間中、及び分娩後も継続して給与した。この結果、付近の養豚場ではTGEが発生していたにも拘らず、蘇葉と丁字粉末を給与したこれらの種

豚から生まれた子豚にはTGEの発生が見られなかった。

(発明の効果)

本発明では、丁字、荊芥、艾葉、蘇葉、大黃、甘草、牡丹皮、芍薬、十薬、茵陈蒿、金银花、桂皮、杜仲、批把葉、竹茹、麻黄、大棗、呉茱萸、人参、烏薬および烏梅からなる群から選ばれる生薬の1種または2種以上を活性成分として含有することを特徴とする動物のコロナウィルス感染症の予防および治療剤とすることによって、手間等がかからず、しかもワクチンを投与した場合に生じる強毒性ウィルスの形成や動物体内でのワクチンの残留等の問題を生ずることなくコロナウィルス感染症の予防および治療を極めて効果的に行うことができる。